Aus dem Chemischen Institute der Universität Breslau.

Harnsäurederivate mit einer Aminogruppe in Stellung 5

zugleich

ein Beitrag zum Valenzproblem des Kohlenstoffs.

Auszug aus einer Schrift

zur

Erlangung der philosophischen Doktorwürde

bei der

Philosophischen Fakultät

der Schles. Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Breslau

vorgelegt von

Wilhelm Klemm.

Promotion: 14. Juli 1923.

A. Ziehlke Guhrauer Druckerei G. m. b. H.

Lebenslauf.

Am 5. Januar 1896 wurde ich, Wilhelm Karl Klemm, als Sohn des Möbelfabrikanten Wilhelm Klemm und seiner Ehefrau Ottilie, geb. John, in Guhrau, Bez. Breslau, geboren. Ich besuchte die gehobene Volksschule meiner Heimatstadt, bis ich Ostern 1908 in die Quarta des Realgymnasiums Grünberg i. Schles. eintrat. Dort legte ich August 1914 die Kriegsreifeprüfung ab. Von August 1914 bis Dezember 1918 befand ich mich im Heeresdienst. Im Wintersemester 1918/19 begann ich an der Universität Breslau mit dem Studium der Chemie, das ich Januar—September 1919 und Mai – Juni 1921 unterbrach, um mich am Grenzschutz Ost bezw. am Selbstschutz Oberschlesien zu beteiligen. Im Wintersemester 1920/21 bestand ich den unorganischen, im Sommersemester 1921 den organischen Teil des Verbandsexamens.

Referent: Prof. Dr. H. Biltz.

Termin der mündlichen Prüfung: 5. März 1923.

Aufgabe der vorliegenden Experimentaluntersuchung war es, einige Stoffe der Puringruppe, die in Stellung 5 eine Aminogruppe besitzen, in ihrem Verhalten genauer bekannt zu machen, sowie einen Vergleich mit entsprechenden Stoffen durchzuführen, die in Stellung 5 Hydroxyl tragen. Verglichen wurden: 5-Amino-pseudoharnsäure mit 5-Oxy-pseudoharnsäure und 4-Oxy-5-amino-4,5-dihydro-harnsäure mit Harnsäureglykol.

Der Vergleich der beiden Pseudoharnsäuren stellte weitgehende Aehnlichkeit im Verhalten bei den meisten Umsetzungen fest; nur erwies sich bei der Reduktion die Aminogruppe der 5-Amino-pseudoharnsäure als fester gebunden als das Hydroxyl der 5-Oxy-pseudoharnsäure. Die Spaltung der 5-Amino-pseudoharnsäure mit Säuren ergab einen eigenartigen Stoff, der sich als ein stöchiometrisches Anlagerungsprodukt von 1 Mol Ammoniumchlorid an 1 Mol Alloxan darstellte.

4-Oxy-5-amino-4,5-dihydro-harnsäure steht nicht nur formal in sehr naher Beziehung zum Harnsäureglykol, sondern läßt sich auch durch die Einwirkung von salpetriger Säure leicht in dieses überführen.

Beide Säuren bilden wohlkrystallisierte Salze — dabei wurden als acide Wasserstoffatome die in Stellung 9 und 1 festgestellt — und zwar Di-Salze mit Schwermetallen, Mono-Salze mit Kalium und Ammonium. Von der 4-Oxy-5-amino-4,5-dihydro-harnsäure wurde ein schön krystallisiertes Diamminkupfersalz dargestellt – ein entsprechendes Salz konnte vom Harnsäureglykol nicht erhalten werden — ferner das Nitrat und das Perchlorat.

Die Einwirkung der verschiedenartigsten Mittel ergab auch bei diesen Säuren eine weitgehende Aehnlichkeit im Verhalten, wobei sich aber sowohl in saurer wie in neutraler und alkalischer Lösung eine größere Empfindlichkeit der 4-Oxy-5-amino-4,5-dihydro-harnsäure zeigte, die ich auf eine lockere Bindung der Aminogruppe zurückführe. Es wurde versucht, dieses Ergebnis auf Grund der später anzuführenden theoretischen Ueberlegungen zu deuten.

Aus der umfangreichen, nach Möglichkeit quantitativen Untersuchung über das Verhalten der beiden Stoffe sei folgendes hervorgehoben: Es ließ sich bei beiden Stoffen Hydroxyl in Stellung 4 nicht nachweisen. Diazomethan führte das Harnsäureglykol in 1, 3, 9-Trimethyl-harnsäureglykol-methylhalbäther, 4-Oxy-5-amino-4,5-dihydro-harnsäure in Tetramethyl-spiro-5,5-dihydantoin über. Mit

R. UNIV. BIBLIOTHEEK

Essigsäureanhydrid ergaben beide Stoffe Diacetyl-spiro-5,5-dihydantoin (Smp. 246°), für das Enolform mit Acylen am Sauerstoff in 2 bzw. 8 und Doppelbindungen $\triangle^{1,2}$ und $\triangle^{8,9}$ wahrscheinlich gemacht wurde.

An bisher nicht bekannten Stoffen wurden außerdem bei diesen Untersuchungen dargestellt: 1,9-Diacetyl-3,7-dimethyl-spiro-5,5-dihydantoin (Smp. 172°) sowie Monoacetyl-7,9-dimethyl-harnsäureglykol (Smp. 186 187°).

Die Ueberführung von 4-Oxy-5-amino-4,5-dihydro-harnsäure in Tetramethyl-spiro-5,5-dihydantoin unter der Einwirkung von Diazomethan stellt eine unter diesen milden Bedingungen sehr auffällige Umlagerung unter Ringschluß dar. Es ließ sich zeigen, daß ähnliche Ringschlüsse in weitem Umfange stattfinden. So gingen über:

5-Oxy- und 5-Methoxy-pseudoharnsäure in 1,3,9-Trimethyl-harnsäureglykol-methylhalbäther;

5-Amino- und 5-Methylamino-pseudoharnsäure in Tetramethyl-spiro-5,5-dihydantoin;

5-Phenylamino-pseudoharnsäure in 1,3,9-Trimethyl-4-oxy-5-phenylamino-4,5-dihydro-harnsäure (Smp. 167—168°);

1,3-Dimethyl-5-oxy-hydantoylharnstoff in Allokaffein.

Besonderes Interesse beanspruchte der Zustand der Harnsäureglykole und ähnlicher Stoffe in alkalischer Lösung. Beim Baryumsalze der Alloxansäure zeigte sich die auffällige Tatsache, daß die bisher angenommene Formel $C_4 H_2 O_5 N_2 Ba + 4 H_2 O$ nicht richtig ist; der Stoff enthält 1 Mol. Wasser mehr, das nicht als Krystallwasser aufzufassen ist. Dadurch war es nahegelegt, das Salz als ein Devivat der Ureidotartronsäure anzusehen. Bewiesen wurde diese Auffassung durch den Nachweis der offenen Harnstoffkette mit salpetriger Säure. Den primären Salzen hingegen kommt die Ringformel der freien Säure zu. Aehnliche Verhältnisse wurden beim Spiro-5,5-dihydantoin gefunden. Ganz allgemein ergab sich die Auffassung, daß die Ringsysteme einiger Purinstoffe in alkalischer Lösung in ähnlicher Weise aufspalten, wie dies bei den γ-Laktonen beobachtet worden ist, eine Auffassung, für deren weitgehende Bedeutung einige Beispiele angeführt wurden. Allerdings muß sich die Theorie zur völligen Beherrschung dieser Verhältnisse hierbei von gewissen Hemmungen der Strukturlehre freimachen.

Die Schwierigkeiten, die sich, wie angedeutet, mehrfach ergaben, wenn Versuchsergebnis und Theorie in Einklang gebracht werden sollten, ließen es erwünscht erscheinen, die theoretischen Vorstellungen der organischen Chemie in weiterem Umfange kritisch zu sichten und nach Möglichkeit mit den Vorstellungen, die in neuster Zeit über Atom- und Molekülbau entwickelt worden sind, in Einklang zu bringen.

Es wurden die Begriffe „Koordinationszahl“ und „Elektrovalenz“ für den Kohlenstoff kritisch untersucht. Von dem Ergebnis dieser Betrachtungen erscheinen folgende Punkte besonders erwähnenswert:

1. Der Kohlenstoff hat in seinem Atombau 4 Stellen, in die mit großer Intensität Elektronen anderer Atome gezogen werden. Das Bestreben, diese 4 Bindelücken auszufüllen, stellt einen der wesentlichsten Triebkräfte der Kohlenstoffchemie dar.

2. Gleichzeitig ist die Koordinationszahl des Kohlenstoffs, die als eine rein räumliche Größe aufzufassen ist, für die meisten Addenden 4; für einige räumlich sehr ausgedehnten Reste — z. B. $C_6 H_5$ — kann sie nur zwangsweise erfüllt werden. Es ergibt sich eine Theorie der freien Radikale, der Anomalien der tertiären Alkohole u. a. m.

Zur „Elektrovalenz“ des Kohlenstoffs wurde folgende Auffassung begründet:

3. Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen sind rein homörpolar, so daß also einem Atome dem andern gegenüber ein merklicher polarer Gegensatz nicht zukommt.

4. Kohlenstoff-Halogen-Bindungen (und ähnliche) sind so aufzufassen, daß ein Elektron in engeren Quantenbeziehungen zum Halogen steht als zum Kohlenstoff; sie sind also zwar sehr angenähert homöopolar, jedoch mit gewissen Anklängen an polare Verhältnisse.

5. Der Wasserstoff nimmt eine eigene Stellung ein und tritt, wie auch zu andern Elementen der 4. bis 7. Gruppe (und zum Bor), in so enge Quantenbeziehungen zum Kohlenstoff, daß CH, CH_2, CH_3 und ähnliche Gruppen wesentlich als ein Atom angesehen werden müssen.

6. Es wurde untersucht, wie weit für diese Verhältnisse Ueberlegungen elektrostatischer Natur durchführbar sind, und gefunden, daß sie für solche Systeme anwendbar sind, die einen gleichen Grad der homöopolaren Verschmelzung zeigen.

Auf diesen Grundlagen ließen sich in Uebereinstimmung mit der Erfahrung deuten: Die Acidität von Carbonsäuren, die Lockerung von Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungen, insbesondere der Einfluß reaktivierender Gruppen als Folge von Ladung, ungesättigter Bindung und Ringbildung, die Anhydridbildung zweibasischer Säuren, die Verschiebung der doppelten Bindung in alkalischer Lösung, die Aufspaltung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen. Ferner wurde versucht, die normale Pinakolin-Umlagerung, die Spaltung von α-Oxysäuren, die Pinakolin-Umlagerung einwertiger Alkohole, den Hofmannschen Abbau als Folge der angegebenen Prinzipien kausal zu deuten.

Als weiteres wichtiges Prinzip wurde die Berücksichtigung der Stabilitätsverhältnisse erkannt, und die Farbigkeit der Triphenylmethan-Farbstoffe und der Tetraryl-ammoniumhalogenide hierauf zurückgeführt.

Nachdem so ein allgemeiner Ueberblick über die Möglichkeit, die Strukturchemie zu erweitern, gegeben war, wurde die neugewonnene Anschauung auf die Purinchemie übertragen und eingehend behandelt: Die Festigkeit der Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung, die Acidität der Wasserstoffatome der Harnsäure, der Einfluß der Methylierung, die Bildung von Dichloriden, 5-Chlor-iso- und 5-Chlor-pseudo-harnsäuren, Gesetzmäßigkeiten beim Ringschluß in Bezug auf die Stellung des Methyls u. a. Es ließ sich eine Reihe bisher unerklärter Versuchsergebnisse einheitlich zusammenfassen.

Besonderes Interesse mit Bezug auf die ausgeführte Experimentaluntersuchung bot die Konstitution der Harnsäureglykole. Es wurde die Unhaltbarkeit der bisherigen Auffassung gezeigt, und eine Formulierung vorgeschlagen, nach der die Glykole als 5-Oxy-hydantoylharnstoffe aufzufassen sind, die durch schwache elektrostatische Kräfte zwischen den positiv geladenen Wasserstoffen in Stellung 3 des Harnsäureskeletts und dem negativ geladenen Sauerstoff in Stellung 4 zusammengehalten werden. Diese neuartige Auffassung steht in bester Uebereinstimmung mit den Versuchsergebnissen.

Zur Bildung der Harnsäureglykole aus Alloxau und Harnstoff unter der Katalyse durch Brom konnte durch eine Reihe von Versuchen wahrscheinlich gemacht werden, daß 5-Oxy-pseudoharnsäure als Zwischenglied auftritt.

Die oben erwähnten Schwierigkeiten bei der Deutung meiner Versuchsergebnisse ließen sich auf Grund der neu entwickelten Anschauungen in befriedigender Weise beheben.